【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 02. 023

综　述

针刺治疗血管性痴呆的机制研究进展

孙兴华，曲阳综述　张淼审校

基金项目：黑龙江省中医药科研项目（ZHY2023-014）；黑龙江省教育厅“双一流”学科协同创新成果建设项目（15041230008）
作者单位：150001　哈尔滨，黑龙江中医药大学附属第二医院/黑龙江省针药结合防治重大脑病重点实验室
通信作者：张淼，E-mail：13845088833@139.com

【摘　要】 血管性痴呆（VaD）是一种由于脑血管疾病或血管危险因素所引起的获得性智能损害综合征，是痴呆常见的第二个亚型。随着老龄化人口的增加和饮食结构的变化，VaD 的发病率在世界范围内呈上升趋势，给家庭和社会带来了沉重的负担，已经成为威胁中老年人群身心健康不可忽视的公共卫生问题。VaD 的病因和发病机制较为复杂，至今尚未完全阐明。文章从胆碱能功能、谷氨酸神经毒性、氧化应激损伤、炎性反应、细胞凋亡、突触可塑性、神经保护因子、Aβ 损伤等 VaD 发病机制，探讨针刺治疗 VaD 的可能机制进行综述，以期为针刺治疗 VaD 临床应用提供参考。

【关键词】 血管性痴呆；针刺；治疗机制；研究进展
【中图分类号】 R246　　【文献标识码】 A

Advancements in the study of the mechanism behind acupuncture therapy for vascular dementia

Sun Xinghua, Qu Yang, Zhang Miao. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150001, *China*

*Funding program: Traditional Chinese Medicine Research Project in Heilongjiang Province (ZHY*2023-014); *Heilongjiang Provincial Department of Education's "Double First Class" Discipline Collaborative Innovation Achievement Construction Project* (15041230008)

Corresponding author: Zhang Miao, E-mail: 13845088833@139.*com*

【Abstract】 The incidence of Vascular dementia (VaD) is increasing globally due to the aging population and dietary changes, posing a significant burden on families and society. It has emerged as a pressing public health concern that jeopardizes the physical and mental well - being of middle - aged and elderly individuals. The etiology and pathogenesis of VaD are intricate and not yet fully understood. This review explores the pathogenesis of VaD, as well as the potential mechanisms underlying acupuncture treatment for VaD, including cholinergic system function, glutamate neurotoxicity, oxidative stress injury, inflammatory response, apoptosis, synaptic plasticity, expression of neuroprotective factors, and Aβ injury mechanism. These findings aim to offer insights for the clinical application of acupuncture in treating VaD.

【Key words】 Vascular dementia; Acupuncture; Mechanism research; Research progress

血管性痴呆（vascular dementia，VaD）是指由各种脑血管疾病引起的获得性智力障碍和认知功能障碍综合征，其特征是脑梗死、白质病变、髓鞘损失和淀粉样血管病。近年来，VaD 作为仅次于阿尔茨海默病（AD）的第二大常见痴呆类型而受到越来越多的关注，占所有痴呆病例的 20% ~25%[1]。在我国，VaD 在 65 岁以上人群中的患病率高达 1.5%，且随年龄每增长 3 ~5 岁 VaD 患病率风险增加 1 倍[2]。VaD 可导致认知功能障碍，如记忆力、学习能力、认知能力、注意力和执行能力下降。随着老龄化人口的增加和饮食结构的变化，VaD 的发病率在世界范围内呈上升趋势，给家庭和社会带来了沉重的负担，已经成为威胁中老年人群身心健康不可忽视的公共卫生问题。目前，尚无预防和治疗血管性痴呆的明确药物。尽管胆碱酯酶抑制剂（加兰他敏、多奈哌齐和利凡斯的明）和美金刚被广泛用于治疗血管性痴呆，但只能改善症状，不能减缓 VaD 的病理进展，且存在不良反应的局限[3-4]。因此，寻找新的治疗方法成为当前 VaD 研究的重点。

针刺在 VaD 的临床治疗中被证实具有明显的优势，具有安全性好、耐受性好的特点，并可取得显著疗效[5]。随着分子生物学的发展，针刺治疗 VaD 的机制研究亦不断深入，但 VaD 的病因和发病机制较为复杂，至今尚未完全阐明。本文对针刺治疗 VaD 机制研究的文献进行综述，以期为针刺治疗 VaD 的临床应用提供一定的参考。

1　调节中枢胆碱能功能

海马是最易受衰老影响的脑区，该脑区存在大量的胆碱能神经和胆碱受体。乙酰胆碱（Ach）是由胆碱能神经元中的胆碱能酶（ChAT）合成的神经递质，是中枢和外周控制多种认知过程所必需的物质。因此，中枢神经系统中乙酰胆碱的减少可能导致认知功能障碍。ChAT 和乙酰胆碱酯酶（AChE）均在维持

中国知网　https://www.cnki.net

乙酰胆碱水平方面发挥重要作用，是胆碱能神经元功能状态的特异性胆碱能标记酶。在 VaD 的发生发展进程中会出现不同程度的缺血或低灌注现象，同时伴有胆碱能神经元坏死，存在 Ach 合成量和 ChAT 活性显著下降的现象。李忍等[6]采用改良 Pulsinelli 四血管阻断法制备 VaD 大鼠模型来观察头针针刺对乙酰胆碱代谢的调节作用，结果发现针刺“百会”“四神聪”能明显增加 AchE 和 ChAT 活性，提升乙酰胆碱代谢水平，并能抑制炎性因子表达，减轻脑组织炎性反应，从而改善 VaD 大鼠空间学习记忆能力。杨琼等[7]实验研究发现，耳针刺激 VaD 大鼠“肾”“心”耳穴能够促进海马齿回处 ChAT 表达，保护胆碱能神经元，从而提高学习记忆能力。

2　减少兴奋性氨基酸毒性

兴奋性氨基酸毒性被认为是缺血性脑损伤的主要致病机制之一。N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体广泛分布于脑组织海马 CA1 区，在学习和记忆过程中发挥着重要作用。N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B（NR2B）是 NMDAR 的主要调控亚基，不仅参与学习、记忆和介导缺血性脑损伤，也是皮质和海马神经元突触可塑性和长期增强效应的主要调控因子[8]。急性脑缺血时 NR2B 亚基表达或功能增加可加重缺血性脑损伤的兴奋毒性损伤，而晚期慢性脑缺血时 NR2B 亚基表达下调可能与 VaD 患者的认知功能障碍有关。有研究表明[9]，脑缺血后期缺血海马脑组织 NR2B 表达下调，大鼠出现记忆和认知功能障碍，而 NR2B 表达上调后，大鼠的认知功能明显改善。杨嘉誉等[10]研究发现，大脑中动脉闭塞再灌注（MCAO/R）模型大鼠海马突触后膜 Glu 累积过量、缺血侧海马脑区 GluR2 表达显著减少及 NMDAR2B 表达显著增加，突触后膜大量 Glu 受体激活会引发细胞外 Ca^{2+} 内流而导致细胞兴奋性神经毒性，Glu 受体中的 NMDAR 对长时程增强（LTP）诱发与维持、突触重塑起重要作用，电针神庭、百会穴治疗可通过降低质子磁共振波谱（1H-MRS）检测中的 Glu/Cr 比值、上调 GluR2 表达、下调 NMDAR2B，从而调节钙离子通透性，进而改善缺血再灌注大鼠的学习记忆能力。张茜等[11]研究发现，电针刺激 VaD 大鼠“大椎”“百会”和双侧“后三里”“膈俞”穴位能够显著降低 Glu-NMDAR 的神经兴奋毒性，使细胞内 Ca^{2+} 负荷减轻，缓解神经细胞损伤，从而降低卒中指数和神经功能评分，并改善学习记忆能力。

3　抑制神经炎性反应

过度的神经炎性反应已被证实在慢性脑灌注不足期间，在白质脑白质病变的发生和发展以及 VaD 的认知障碍中起着至关重要的作用。神经炎性反应以激活小胶质细胞、促炎细胞因子的过度表达及脑内免疫细胞的过度激活和浸润为特征，已在 VaD 患者中发现并导致诸多有害影响。最近，越来越多的证据表明，VaD 与小胶质细胞活化介导的神经炎性反应密切相关，从而导致神经细胞死亡、组织基质降解、血脑屏障功能障碍和髓鞘损伤[12]。活化的胶质细胞释放的促炎因子会导致白质中的少突胶质细胞损伤，而抑制胶质增生可减轻白质损伤和认知功能障碍。抑制神经炎性反应可改善慢性脑灌注不足小鼠模型中的认知障碍和白质（WM）损伤。因此，抗神经炎性反应策略有利于维持神经系统功能并改善 VaD 治疗中的认知功能障碍。Liu 等[13]通过永久性双侧颈总动脉闭塞（2VO）制备 VaD 大鼠模型来观察针刺对神经炎性反应、免疫功能的调节作用及其对空间学习和记忆的影响，结果发现针刺能够降低 VaD 后外周血和脾脏中 Th17 细胞计数，逆转与 VaD 相关的 Th17/Treg 比例失衡，降低脑组织中 $CD4^+ROR\gamma t^+$ 和 $ROR\gamma t^+$ 细胞数量，减轻 VaD 相关神经炎性反应的严重程度，从而改善空间学习记忆能力。研究表明针灸介导的 Th17/Treg 平衡调节是改善 VaD 认知功能的有效方法。毕天威等[14]通过改良两血管结扎法制备 VaD 大鼠模型来观察针刺对神经炎性反应的调节作用及其神经保护作用，结果发现针刺 VaD 大鼠“百会”“丰隆”“肾俞”穴能下调脑组织中 TLR-4、MyD88 和 NF-κB 的表达，降低 IL-1β 和 TNF-α 水平，从而改善认知功能障碍。这一发现表明，针刺能够通过调节 TLR-4/MyD88/NF-κB 通路来减弱 VaD 后的小胶质细胞活化所产生细胞因子能力，缓解神经炎性反应，进而发挥其神经保护作用。毕珂瑶等[15]研究发现，电针刺激 VaD 大鼠“百会”“足三里”穴能通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，降低 IL-1β 和 IL-6 水平，升高 GSH-Px 含量，改善海马神经元形态，从而提高空间记忆和学习能力。马莉等[16]发现电针 VaD 大鼠的额区能上调 SIRT1 蛋白表达，下调 NF-κB p65 蛋白表达，进而改善认知功能障碍。研究认为，SIRT1/NF-κB 通路参与 VaD 病理机制中的炎性因子调节，电针额区的神经保护作用依赖于对 SIRT1 的激活而抑制 NF-κB 信号通路的活化，抑制促炎因子表达。张卓然等[17]研究发现，“调神益智”针法刺激 VaD 大鼠“神门”“神庭”“太冲”“血海”能上调 VEGF 和 Notch1 蛋白表达，增加 NeuN 阳性细胞表达，减少 GFAP 阳性细胞表达，抑制星形胶质细胞活化，从而改善记忆能力。研究表明，“调神益智”针法可通过调控 VEGF/Notch1 信号通路抑制星形胶质细胞活化来促进 VaD 大鼠神经血管单元的重塑。

4　缓解氧化应激

氧化应激是一种过氧化状态，由氧化与抗氧化失衡所引起，在此过程中会释放大量的氧化中间产物，如自由基（包括一氧化氮、羟基和超氧化物）、其他活性氧（ROS）。氧化应激是 VaD 出现认知障碍、学习记忆能力下降的病理基础，在 VaD 的发病机制中起着重要作用。已有研究表明[18]，慢性脑灌注不足导致海马中 ROS 的产生增加，并与认知缺陷和行为功能障碍的进展相关；过量 ROS 的积累可引发氧化应激，导致 DNA 碎片化和损伤、蛋白质损伤和脂质过氧化；ROS 的过度生成还可能导致细胞死亡和神经元凋亡，从而导致神经元损伤。在 VaD 患者体内发现存在氧化应激标志物（MDA、SOD、GSH-Px）含量增高和抗氧化应激分子含量降低，提示其抗氧化能力有所降低。Wang 等[19]研究发现，针刺可通过增强神经元中 Nrf2 的核转位，上调 Nrf2 及其下游靶基因 NQO1、HO-1 的蛋白质和 mRNA 水平，抑制小胶质细胞的过度激活，减轻神经细胞损伤，从而改善 VaD 认知缺陷。这一发现表明针灸在 VaD 中具有神经保护作用，且依赖于 Nrf2 介导的抗氧化途径。Li 等[20]采用双侧颈总动脉闭塞（BCCAO）法制备血管性痴呆大鼠模型来探讨针刺对认知的影响及其作用机制，结果发现针刺 VaD 大鼠“百会”、双侧“足三里”能通过上调线粒体 COX Ⅳ 表达，增强海马线粒体膜电位（MMP），提高 BCCAO 引起的线粒体呼吸复合酶（复合物Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ）活性，并改善线粒体呼吸功能障碍，缓解氧化

中国知网　https://www.cnki.net

应激反应,从而改善学习和记忆障碍。这一发现提示,海马线粒体可能是针刺保护神经元免受氧化应激并维持正常脑能量供应的治疗靶点,针灸通过逆转 BCCAO 引起的海马线粒体功能障碍来改善 VaD 后的认知功能。He 等[21]通过改良四脉阻断法(4-VO)制备 VaD 大鼠模型来观察电针井穴的神经保护作用,结果发现电针“少冲”“中冲”“涌泉”和“少商”能显著降低 VaD 后脑组织和血清中 NO 含量,升高 SOD 活性,从而在跳台回避测试实验中延长潜伏期,并减少错误频率。研究表明,电针相关井穴治疗 VaD 表现出一定的神经保护作用,且机制可能与其减少 NO 的过量产生并增强清除自由基的能力有关。李杰等[22]通过结扎双侧颈总动脉制备 VaD 动物模型来探讨嗅三针带电干预对学习记忆能力的影响及其分子机制,结果发现嗅三针带电干预 VaD 大鼠“印堂”、双侧“迎香”穴能上调 Nrf2 蛋白表达,促进抗氧化酶 HO-1 和 NQO1 活性,从而改善认知障碍。结果表明嗅三针带电干预改善 VaD 认知障碍的机制是通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路关键蛋白来促进抗氧化酶活性,发挥抗氧化应激作用。

5　抑制神经细胞过度凋亡

细胞凋亡,或称程序性细胞死亡,是一种有序的、被高度调控的细胞自我毁灭过程,对维持生物体内细胞稳态至关重要。细胞凋亡机制是 VaD 关键环节之一。在 VaD 的发生发展过程中,多种病理因素触发细胞凋亡,导致神经细胞的损失和认知功能的衰退。VaD 的细胞凋亡机制主要涉及缺血与再灌注损伤、炎性反应、氧化应激等方面。经典的细胞凋亡路径包括内源性(线粒体)途径和外源性(死亡受体)途径。在 VaD 中,这 2 条途径都可能被激活。陈可爱等[23]应用原位末端转移酶标记技术检测 VaD 大鼠海马 CA1 区细胞凋亡数明显增加,电针长强穴可提高 VaD 大鼠学习记忆能力、抑制 CA1 区细胞凋亡,且两者相关。田文静等[24]应用激光共聚焦显微镜下观察发现,VaD 大鼠海马 CA1 区 GFAP/Bcl-2 共表达的免疫阳性细胞数目显著减少,应用 Western-blot 法观察到 VaD 大鼠海马星形胶质细胞中凋亡抑制因子 Bcl-2 蛋白显著降低,而方氏头针治疗可显著增加海马 GFAP/Bcl-2 共表达阳性细胞数、上调星形胶质细胞 Bcl-2 蛋白表达而达到改善 VaD 大鼠学习记忆能力的目的。Zhu 等[25]通过 2VO 法制备 VaD 大鼠模型来观察针刺对神经元凋亡的调节作用及其对认知障碍的影响,结果发现针刺“百会”、双侧“足三里”能抑制 JNK 和 p38 磷酸化,下调 cleaved-Caspase-3 表达,上调 Trx-1、TrxR-1 的蛋白质和 mRNA 表达,抑制海马氧化应激,减轻神经元凋亡损伤,从而改善 2VO 引起的学习和记忆障碍。结果表明,针刺可通过上调 Trx-1/TrxR-1 来抑制 ASK1 介导的海马神经元凋亡,并减轻氧化应激,改善 VaD 后的海马神经元损伤和认知障碍,为针刺在 VaD 中诱导的抗凋亡和抗氧化作用的机制提供了新的见解。刘静[26]通过 Olsson 法制备 VaD 动物模型来探讨运动针刺对神经细胞凋亡的调节作用及其分子机制,结果发现针刺 VaD 大鼠“百会”穴及其左右旁开 2 mm 位置联合运动康复训练能上调 PI3K 和 Akt 蛋白水平,降低 Caspase-3 水平,从而改善认知功能障碍。这些发现提示运动针刺能通过激活 PI3K/Akt 信号通路来缓解 VaD 后的神经细胞凋亡,明确地解释了其在神经保护作用中的分子机制。郭菲等[27]研究发现,电针刺激 VaD 大鼠“大椎”“百会”“后三里”(双侧)“膈俞”(双侧)穴能抑制 JNK 磷酸化,下调 Caspase-3 和 Caspase-8 表达,减少凋亡神经元,降低细胞凋亡指数,减轻海马神经元损伤,增加存活神经元,从而提高学习记忆能力。研究结果表明电针改善 VaD 学习记忆能力的机制是通过其调控 JNK 信号通路抑制神经元凋亡来实现的。

6　改善突触可塑性

突触是实现神经元信息传递的基本结构单位,是认知的神经生物学基础,神经系统许多重要功能均由突触完成。突触可塑性是神经系统生长发育、损伤修复、学习记忆等功能的神经生物学基础。在 VaD 的早期阶段就会发生突触可塑性损伤,且损伤程度与认知障碍的程度密切相关。突触蛋白包括突触后致密蛋白 95(PSD-95)和突触素(SYP),位于突触前和突触后区域,支持突触信号从一个神经元传递到另一个神经元。由于神经元凋亡,突触蛋白表达下调,导致细胞间信号减少,从而导致认知障碍。因此,越来越多的学者关注通过促进突触可塑性的治疗方法来改善 VaD 的认知障碍。王婧吉等[28]研究发现,VaD 大鼠在透射电子显微镜下可见海马 CA1 区突触结构的数量明显减少、PSD-95 表达水平明显下降,而电针“百会”“神庭”治疗可逆转突触损伤、上调 PSD-95 表达水平。魏宇唯等[29]通过 4-VO 法制备 VaD 大鼠模型探讨电针“智三针”改善学习记忆能力的突触可塑性机制,结果发现电针“智三针”刺激 VaD 大鼠“神庭”“本神”(双侧)穴可上调 VaD 大鼠海马 CA1 区突触相关蛋白 SYP 和 PSD-95 的阳性细胞量与蛋白水平,从而改善 VaD 大鼠学习记忆能力。这一发现表明电针“智三针”可通过调控 VaD 后的突触可塑性来减少神经元突触丢失,进而发挥其神经保护作用。于国强等[30]研究发现,经颅重复针刺刺激 VaD 大鼠“百会”“神庭”穴能上调突触相关蛋白 SYP 和 MAP-2 表达,改善突触可塑性,有效促进突触再生,修复受损神经元,从而提高认知功能。这一发现明确地解释了孙申田提出的经颅重复针刺刺激提高 VaD 认知功能的机制与其能够改善突触可塑性有关。李慧等[31]研究表明,针刺刺激 VaD 大鼠“足三里”穴能增加突触传递相关 PKC 的活性,并上调 NR2B 蛋白水平,这可能是其治疗 VaD 的重要分子靶点。

7　调节神经保护因子

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是海马神经发生的重要分子,被认为是神经发生的关键调节剂,可调节神经元存活、细胞迁移和突触功能。BDNF 是大脑区域(尤其是海马体)中 LTP 的主要调节因子,是突触形成的关键分子,可以调节突触结构和功能的活动依赖性变化,影响突触传递和可塑性。在 VaD 的研究中,神经保护因子可能具有重要意义,因为它们有潜力保护脑细胞不受缺血或缺氧的伤害,从而减缓或预防痴呆的发展[32]。有研究表明[33],BDNF 表达水平下调与认知障碍的严重程度相关,上调 BDNF 表达可发挥其对 VaD 患者神经保护作用进而促进相关功能恢复。梁慧英等[34]研究发现,VaD 模型大鼠脑组织中的 BDNF 与 PSD-95 的蛋白水平显著降低,而电针“百会”“足三里”治疗可通过上调 VaD 大鼠海马组织中 BDNF 和 PSD-95 蛋白水平而改善其学习记忆能力。

中国知网　https://www.cnki.net

8　抑制 Aβ 损伤

研究表明，VaD 和 AD 具有血管和神经退行性病理特征，血管病变可导致脑内 Aβ 清除异常，促进 Aβ 在实质内积聚，VaD 患者继而会逐渐出现类似 AD 的综合征。Aβ 的聚集不仅可直接刺激突触功能障碍和神经元损伤，还可诱导炎性反应等过程来加剧神经退行性疾病的进展。Aβ 肽对神经元和脑血管内皮细胞具有细胞毒性，抑制蛋白质聚集已被证明可以防止脑血管细胞功能障碍[35]。Aβ 肽是治疗神经退行性疾病的有效靶点之一。冯德琳等[36]研究发现，VaD 模型大鼠海马 CA1 区 Aβ1-40 表达显著增加，电针“百会”“大椎”治疗后可在提高 VaD 大鼠学习记忆能力的同时抑制海马 CA1 区 Aβ1-40 表达。蒋灵鸽等[37]研究发现，双强度、频度电针治疗可抑制 VaD 大鼠海马 CA1 区 Aβ1-40 表达发挥其改善 VaD 大鼠学习记忆能力的治疗作用。

9　小结与展望

目前关于 VaD 的机制研究主要集中在分子机制、遗传机制、脑结构等方面，病理机制复杂多样。而针刺治疗 VaD 的机制以分子机制研究最多，研究证实针刺治疗对中枢胆碱能功能、兴奋性氨基酸毒性、神经炎性反应、氧化应激、细胞凋亡、突触可塑性、神经保护因子、Aβ 聚集等方面有确切的调节作用。遗传易感性亦与 VaD 相关，但目前相关针刺治疗对 VaD 遗传机制的研究几乎空白，未来的研究可以从遗传学相关机制入手，以深入探讨遗传因素对 VaD 发生的影响，同时也为针刺治疗 VaD 甚至其他神经退行性病变提供更多的理论支持。随着医学影像学技术的发展，关于 VaD 的脑结构与功能的研究也被关注，然而目前尚无相关针刺治疗对 VaD 脑结构机制的研究。目前，现有的研究存在针刺干预方法的差异、样本量小、标志物的敏感性与特异性问题等局限。未来应当在科学确定研究样本的基础上，通过规范的研究方案设计和标准的针刺干预，进一步探索针刺治疗 VaD 的机制。

参考文献

[1] Kim SY, Kim YJ, Cho SY, et al. Efficacy of Artemisia annua Linné in improving cognitive impairment in a chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular dementia animal model[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154683. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154683.

[2] 宋元毓，陈英华，李俊峰，等. 血管性痴呆动物模型的研究概述[J]. 中国比较医学杂志，2023，33(12)：75-85. DOI：10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.012.

[3] Liu Y, Li S, Liu DD, et al. Exploration of the potential mechanism of Pushen capsule in the treatment of vascular dementia based on network pharmacology and experimental verification[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 298: 115632. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115632.

[4] Zhao ZT, Xie L, Shi JY, et al. Neuroprotective effect of Zishen Huoxue Decoction treatment on vascular dementia by activating PINK1/Parkin mediated mitophagy in the hippocampal CA1 region[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 319(1): 117172. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117172.

[5] 王树峰，崔友祥，霍飞飞，等. 电针联合中药治疗血管性痴呆的疗效观察及对认知功能和脑血流动力学的影响[J]. 上海针灸杂志，2023，42(12)：1253-1258. DOI：10.13460/j.issn.1005-0957.2023.12.1253.

[6] 李忍，叶宇旋，周蔚华. 头针针刺对血管性痴呆大鼠行为及海马体胆碱能抗炎通路的影响[J]. 陕西中医，2023，44(9)：1173-1178. DOI：10.3969/j.issn.1000-7369.2023.09.003.

[7] 杨琼，戴桃李，潘娅，等. 针刺耳穴对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马胆碱乙酰转移酶表达的影响[J]. 中国老年学杂志，2015，35(23)：6712-6714. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2015.23.029.

[8] Fu Y, Yuan PP, Zeng MN, et al. Dihydroquercetin regulates HIF-1α/AKT/NR2B signalling to improve impaired brain function in rats with metabolic syndrome[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e29807. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29807.

[9] Song YT, Li SS, Chao CY, et al. Floralozone regulates MiR-7a-5p expression through AMPKα2 activation to improve cognitive dysfunction in vascular dementia[J]. Experimental Neurology, 2024, 376: 114748. DOI: 10.1016/j.expneurol.2024.114748.

[10] 杨嘉誉，马小涵，张蕴，等. 电针神庭、百会穴通过 ARC/GluR2/NMDAR2B 调节海马突触可塑性改善 MCAO/R 大鼠学习记忆的机制研究[J]. 中国中医急症，2024，33(3)：409-414. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2024.03.007.

[11] 张茜，张闯，张佳音，等. 电针对血管性痴呆大鼠海马谷氨酸、钙离子含量及 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的影响[J]. 针刺研究，2016，41(6)：509-514. DOI：10.13702/j.1000-0607.2016.06.006.

[12] Zhou Q, Le ML, Yang YY, et al. Discovery of novel phosphodiesterase-1 inhibitors for curing vascular dementia: Suppression of neuroinflammation by blocking NF-κB transcription regulation and activating cAMP/CREB axis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023, 13(3): 1180-1191. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.09.023.

[13] Liu QP, Pan P, Ling ZZ, et al. Acupuncture regulates the Th17/Treg balance and improves cognitive deficits in a rat model of vascular dementia[J]. Heliyon, 2023, 9(2): e13346. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13346.

[14] 毕天威，徐子绚，宋杰，等. 基于 TLR-4/MyD88/NF-κB 通路探讨针刺改善血管性痴呆大鼠认知功能的机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2023，25(12)：4032-4038. DOI：10.11842/wst.20230104008.

[15] 毕珂瑶，李赫妍，苏景超，等. 电针调控 PI3K/AKT/mTOR 通路改善血管性痴呆大鼠海马神经元炎性和氧化损伤机制[J]. 上海针灸杂志，2024，43(3)：326-334. DOI：10.13460/j.issn.1005-0957.2023.13.3010.

[16] 马莉，王佳惠，毛靖，等. 电针额区对血管性痴呆大鼠认知功能及 SIRT1/NF-κB 信号通路的影响[J]. 长春中医药大学学报，2022，38(1)：43-47. DOI：10.13463/j.cnki.cczyy.2022.01.011.

[17] 张卓然，许建梅，李玲，等. 基于 VEGF/Notch1 通路探索调神益智针法对血管性痴呆大鼠神经血管单元的重塑作用[J]. 陕西中医药大学学报，2024，47(4)：92-97. DOI：10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.04.018.

[18] 罗银香，张雪竹. 慢性脑低灌注致血管性痴呆发病机制研究进展[J]. 山东医药，2024，64(3)：100-106. DOI：10.3969/j.issn.1002-266X.2024.03.024.

[19] Wang XR, Shi GX, Yang JW, et al. Acupuncture ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia through Nrf2-mediated antioxidant response[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2015, 89: 1077-1084. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.426.

中国知网　https://www.cnki.net

[20] Li H, Liu Y, Lin LT, et al. Acupuncture reversed hippocampal mitochondrial dysfunction in vascular dementia rats[J]. Neurochemistry International, 2016, 92: 35-42. DOI: 10. 1016/j. neuint. 2015. 12. 001.

[21] He F. Influences of electro-acupuncture at related Jing-well Points in rats with vascular dementia[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2012, 32 (2): 238-242. DOI: 10. 1016/S0254-6272 (13) 60018-7.

[22] 李杰,王强,王渊,等. 嗅三针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区损伤及 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路关键蛋白的影响[J]. 陕西中医, 2023,44(11):1509-1513. DOI:10. 3969/ji. ssn. 1000-7369. 2023. 11. 003.

[23] 陈可爱,俞萍,陈捷,等. 电针长强穴对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区细胞凋亡的影响[J]. 康复学报, 2016, 26(5):33-36. DOI:10. 3724/SPJ. 1329. 2016. 05033.

[24] 田文静,黄琳娜,王瑞辉,等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区星形胶质细胞凋亡的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(1):6-12. DOI:10. 13702/j. 1000-0607. 2015. 01. 002.

[25] Zhu W, Wang XR, Du SQ, et al. Anti-oxidative and anti-apoptotic effects of acupuncture: Role of thioredoxin-1 in the hippocampus of vascular dementia rats[J]. Neuroscience, 2018, 379:281-291.

[26] 刘静. 探讨运动针刺干预激活 PI3K-AKT 信号通路对 VaD 神经元保护及 Caspase-3 表达影响的研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2021.

[27] 郭菲,张素钊,陈世雨,等. 电针对血管性痴呆大鼠海马区 c-Jun 氨基末端激酶信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(1):21-26. DOI:10. 13702/j. 1000-0607. 190512.

[28] 王婧吉,瞿艳,王娟,等. 电针“百会”“神庭”对血管性痴呆大鼠学习记忆能力和海马突触结构与相关蛋白表达水平的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(3):51-56. DOI:10. 3969/j. issn. 2095-7246. 2022. 03. 012.

[29] 魏宇唯,谢高宇,唐中生,等. 电针“智三针”对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马 CA1 区突触相关蛋白表达的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27 (2): 19-23. DOI: 10. 13862/j. cnki. cn43-1446/r. 2021. 02. 005

[30] 于国强,孙婧妍,关莹,等. 经颅重复针刺对血管性痴呆模型大鼠认知功能及海马突触超微结构的影响[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(1):89-95. DOI:10. 13460/j. issn. 1005-0957. 2024. 01. 0089.

[31] 李慧,王雪蕊,杨静雯,等. 针刺对血管性痴呆大鼠海马突触传递相关信号分子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 77-81. DOI:10. 3969/j. issn. 1005-5304. 2016. 07. 020.

[32] 王洋岗,周春燕,任惠明,等. 电针配合加味补阳还五汤对血管性痴呆患者记忆行为学、血清 BDNF、VEGF 及神经元凋亡相关分子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5):81-85. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2022. 05. 020.

[33] Gocmez S, Sahin TD, Yazir Y, et al. Resveratrol improves cognitive performance and endothelial function by increasing BDNF expression and preventing oxidative stress during experimental vascular dementia in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Biological Psychiatry, 2018, 83(9):S144. DOI:10. 1016/j. biopsych. 2018. 02. 376.

[34] 梁慧英,廖琳,游国清,等. 电针对血管性痴呆大鼠记忆力及海马 BDNF、PSD-95 蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(8):902-907.

[35] Ding HM, Kan S, Wang XL, et al. Cryptotanshinone against vascular dementia through inhibition of Aβ aggregation and inflammatory responses in cerebrovascular endothelial cells[J]. Arabian Journal of Chemistry, 2022, 15 (12): 104328. DOI: 10. 1016/j. arabjc. 2022. 104328.

[36] 冯德琳,刘玉驰,刘晨,等. 电针干预血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 AVP、Aβ 1-40 蛋白表达的研究[J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(6): 59-64.

[37] 蒋灵鸽,张华伟,张拯,等. 双强度、频度电针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 β 淀粉样蛋白 1-40、精氨酸加压素及学习记忆的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(1):20-25. DOI: 10. 13702/j. 1000-0607. 2017. 01. 004.

(收稿日期:2024 - 08 - 09)

(上接 242 页)

[38] Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation: A Cohort Study[J]. Annals of Internal Medicine, 2021, 174(9):1214-1223. DOI:10. 7326/M20-7141.

[39] Joosten LPT, Doorn SV, Hoes AW, et al. Safety of switching from vitamin K antagonist to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: Rationale and design of the FRAIL-AF randomized controlled trial[J]. BMJ Publishing Group, 2019, 9(12):e032488. DOI:10. 1136/bmjopen-2019-032488.

[40] Link M. Low-dose edoxaban effective in elderly patients with atrial fibrillation[J]. NEJM Journal Watch, 2020. DOI: 10. 1056/NEJMJW. NA52339.

[41] Wang A, Ferro EG, Song Y, et al. Frailty in patients undergoing percutaneous left atrial appendage closure[J]. Heart Rhythm, 2022, 19(5): 814-821. DOI: 10. 1016/j. hrthm. 2022. 01. 007.

[42] Depoorter L, Sels L, Deschodt M, et al. Clinical outcomes of rate vs rhythm control for atrial fibrillation in older people: A systematic review and Meta-analysis[J]. Drugs Aging, 2020, 37(1): 19-26. DOI:10. 1007/s40266-019-00722-4.

[43] Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-Analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: An update[J]. American Journal of Cardiology, 2019, 123(1): 69-74. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2018. 09. 036.

[44] Yang PS, Sung JH, Kim D, et al. Frailty and the effect of catheter ablation in the elderly population with atrial fibrillation-A Real-World Analysis[J]. Japanese Circulation Society, 2021, 85(8): 1305-1313. DOI:10. 1253/circj. CJ-20-1062.

[45] Ko D, Bostrom JA, Qazi S, et al. Frailty and cardiovascular mortality: A narrative review[J]. Curr Cardiol Rep, 2023, 25(4): 249-259. DOI:10. 1007/s11886-023-01847-0.

[46] Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. European Heart Journal: The Journal of the European Society of Cardiology, 2021, 42(5): 373-498. DOI:10. 1093/eurheartj/ehaa612.

(收稿日期:2024 - 06 - 20)

中国知网　https://www.cnki.net